Aus dem Hygienischen Institut der Universität Marburg-Lahn
Direktor: Professor Dr. W. Pfannenstiel.

Tierexperimentelle Untersuchungen der Wirkung des Vitamins B_2, des Glutathions sowie des beide enthaltenden Präparates „G 2 B" auf die keimfeindliche Kraft des Blutes und die Hämatopoese

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Reinhard Hövermann
approb. Zahnarzt aus Wunstorf.

Marburg (Lahn) 1937
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg, am 9. 10. 1937.
Referent: Professor Dr. Pfannenstiel.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

A. Einleitung.

Die Vitamine spielen in der Ernährung eine große Rolle; durch ihre Anwesenheit wird die aus schon lange bekannten, kalorienspendenden Stoffen und Salzen bestehende Nahrung erst vollwertig. Es sind organische Verbindungen, die dem Körper dauernd in minimalen Mengen zugeführt werden müssen, um den normalen Ablauf der Lebensvorgänge in den Zellen und die Funktionen der Organe aufrecht zu erhalten. Hierbei ist die Wirkungsweise der Vitamine ein ganz komplexer Vorgang, wobei sie selber sich teils synergistisch teils antagonistisch verhalten. Ihre reine Darstellung ist zum größten Teil gelungen und damit eine genaue Dosierbarkeit bei therapeutischer Anwendung möglich geworden. Die Vitaminzufuhr verhütet nicht nur die Hypovitaminosen und Avitaminosen, sondern es kommt ihr auch hinsichtlich der Hebung der Resistenz des gesamten Organismus eine große Bedeutung zu.

„Wir können die Vitamine ohne Zweifel als Heilstoffe betrachten und ihre Anwendung als solche ins Auge fassen insbesondere für den in seiner Widerstandskraft und seiner Stoffwechselintensität erlahmten Organismus. Wegen ihrer so starken noch durch minimale Mengen zu erzeugenden Sonderleistungen dürften die Vitamine vielleicht zu den wirksamsten Heilstoffen gehören, über die wir überhaupt verfügen.“ [1]

Klinische Erfahrungen und tierexperimentelle Untersuchungen haben den Beweis erbracht, daß eine längere Zeit andauernde qualitativ und quantitativ unzureichende Ernährung die natürlichen Widerstandskräfte des Organismus gegen Infektionskrankheiten herabsetzt. Versuchstiere, die vitaminfrei ernährt wurden, zeigten eine außerordentliche Anfälligkeit gegen Infektionen.

Werkmann [2] infizierte Vitamin A frei ernährte Ratten und Kaninchen mit Milzbrandbazillen abgeschwächter Virulenz. Die normal ernährten Tiere überlebten bis auf eins, die Mangeltiere erlagen sämtlich der Milzbrandinfektion. Pfannenstiel und Scharlan [3] beobachteten an Kaninchen, daß die mit zugesetztem Vitamin A ernährten Tiere intrakutane Staphylokokkeninfektionen leichter überwanden. Auch Lauber [4] konnte an weißen Mäusen nachweisen, daß nach Vor-

behandlung mit Vitamin A der größte Teil der mit einer tödlichen Dosis Staphylokokken infizierten Tiere am Leben blieb.

McCluny und Winters[5] gaben Ratten eine Vitamin D freie Diät und setzten an diesen und an Normaltieren Infektionen mit Breslau-Bazillen; nach mehreren Tagen war ein größerer Teil der Mangeltiere eingegangen. Pfannenstiel und Scharlan[3] gaben Kaninchen als Zufütterung zur normalen Kost Vigantol (Vitamin D). Die durch intrakutane Injektion von Staphylokokken entstandenen Hautabscesse waren nur klein und heilten schnell, während sich bei den Kontrolltieren große karbunkelartige Abscesse entwickelten, die eine bedeutend langsamere Heilungstendenz zeigten. Lauber[4] stellte einen teilweise günstigen Einfluß der Vorbehandlung mit Vitamin D auf Staphylokokkeninfektionen fest.

Hinsichtlich des Vitamins C konnte Jusatz[6] nach intravenöser Einverleibung eine beträchtliche Steigerung der bakterientötenden Kraft des Blutes nachweisen, die allerdings nur von kurzer Dauer war, da das Vitamin C nach Stepp und Schröder[7] schnell wieder ausgeschieden wird. Oelrichs[8] fand bei seinen Untersuchungen, daß die Widerstandsfähigkeit von Vitamin C frei ernährten Meerschweinchen gegen abgeschwächte Milzbrandbazillen und Pneumokokken geringer ist als bei normal gefütterten Tieren. Schröder[9] stellte bei einer Infektion (Pneumonie) einen erhöhten Verbrauch von Vitamin C fest.

Ueber den Vitamin B Komplex sind die Versuche noch nicht so zahlreich, da die Reindarstellung der einzelnen Komponenten erst in letzter Zeit gelang. Die von Pfannenstiel[10] und seinen Mitarbeitern durchgeführten Versuche mit Hefe und Hefepräparaten, die Abwehr gegen Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken-Infektionen zu steigern, erbrachten keine wesentlich günstigen Ergebnisse; allerdings wurde eine Erhöhung der Widerstandskraft nach Verfütterung von Hefe erreicht, wenn gleichzeitig Vitamin D gegeben wurde. Lauber[11] fand nach Versuchen mit dem antineuritischen Faktor B_1 keine deutliche Schutzwirkung bei mit Staphylokokken infizierten Mäusen. An Tauben konnte aber Werkmann[2] eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit nach Vitamin B_1 freier Nahrung gegen Milzbrandbazillen und Pneumokokken und Oelrichs[8] gegen Rotlauf- und Geflügelcholera-Infektion beobachten. Ueber die Wirkung des Vitamins B_2 und der weiteren B-Faktoren bei Infektionen sind bisher kaum Untersuchungen angestellt worden.

Man kann also annehmen, daß durch höhere Vitamingaben sich eine Verstärkung der Abwehrbereitschaft des Organismus gegen Infektionskrankheiten erzielen läßt.

Unter normalen Bedingungen verhält sich das Blut hinsichtlich seiner morphologischen und physikalisch-chemischen Zusammensetzung außerordentlich konstant, sodaß man schon geringe Abweichungen von der Norm als krankhaft auffassen kann. Da das Blut zu allen Organen des Körpers in engster Beziehung steht, insbesondere den Stoffwechselaustausch regelt, so geben seine Zusammensetzung und die Aenderung derselben nicht nur Aufschluß über den Zustand der haematopoetischen Organe, sondern es bildet auch in vielen Fällen ein getreues Spiegelbild der im übrigen Körper sich abspielenden Krankheitsprozesse. Eine große Rolle spielen dabei die Aenderungen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Haemoglobingehaltes. Auch bei Vitaminmangelkrankheiten nahm man eine Beeinflussung des morphologischen Blutbildes an. Einige Untersuchungsergebnisse seien hier angeführt.

Bei Vitamin A frei ernährten Ratten fanden De Ruyter und Schott[12] 1. eine leichte hypochrome, aplastische und 2. eine schwere hyperchrome, regenerative Anaemie. Rossi[13] konnte bei Kaninchen einen günstigen Einfluß auf die Haematopoese durch Vitamin A Zufuhr feststellen, insofern als Erythrozyten und Haemoglobingehalt im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöht wurden. Auch Kößler, Maurer, Laughlin[14] sahen bei Vitamin A frei ernährten Ratten mit mehr oder weniger großer Regelmäßigkeit die Entwicklung eines gewissen Grades von Anaemie mit gleichbleibendem Färbeindex.

Bei Vitamin C Mangel (Meerschweinchenskorbut) stellte Brinkmann[15] eine Zunahme von Hämoglobin und Erythrozyten fest. Dagegen wurde von Metier und Chew[16] bei Vitamin C frei gehaltenen Meerschweinchen eine progressive Anaemie und eine mäßige Zunahme der Retikulozyten beobachtet. Histologisch zeigte das Knochenmark sehr viele Erythroblasten aber nur wenige Zeichen der Reifung zu normalen Erythrozyten. Bei Orangensaftgaben vermehrten sich die Retikulozyten stark, und das Knochenmark zeigte häufiger Mitosefiguren und relativ mehr rote Blutzellen als die Kontrollen. Es wird daraus gefolgert, daß die Anaemie bei Meerschweinchenskorbut vom Vitamin C Mangel abhängt, der zu einer Verzögerung der Reifung der Erythrozyten führt. Auch

Fraenkel[17] sah bei Skorbut der Kinder eine Abnahme von Hämoglobin und Erythrozyten.

Bei Rachitis als Vitamin D Mangel ist nach Findlay[18] das Hämoglobin und die Erythrozytenzahl oft über den Durchschnitt vermehrt. Dieser Autor hält einen Zusammenhang zwischen Anaemie und Rachitis für unwahrscheinlich. Kleinschmid[19] sah oft bei Rachitis eine Polycytaemie und von Pfaundler[20] gibt an, daß Vigantol zwar Rachitis, nicht aber die Anaemie heilt. Nach klinischen Beobachtungen und Tierversuchen findet Hauss[21] eine Bestätigung der Ansicht, daß die Anaemie bei Rachitis nicht als eine Vitamin D Mangelkrankheit aufgefaßt werden kann.

Ueber den Einfluß des Vitamin B Komplexes und besonders des Vitamins B_2 auf das Blutbild sind die Untersuchungen zahlreicher. Guha und Mopson[22] konnten erstmalig bei experimenteller Rattenpellagra nachweisen, daß diese fast stets eine hyperchrome, der Perniciosa ähnliche Anaemie begleitet. Autoren wie Strauß und Castle[23] schreiben dem Vitamin B_2 eine außerordentlich weitreichende Bedeutung für Pathologie und Therapie der Anaemien zu. Nach Castle[23] wird die normale Haematopoese dadurch aufrecht erhalten, daß ein exogener, mit der Nahrung zugeführter Faktor mit einem endogenen, im normalen Magensaft vorhandenen Faktor in Reaktion tritt. Bei der Mehrzahl der perniciosa-ähnlichen Anaemien liegt ein Fehlen des exogenen Faktors vor, wobei die Magensaftsekretion intakt ist. Bei der Perniciosa selbst fehlt der endogene Faktor im Magensaft. Strauß und Castle haben nun festgestellt, daß der exogene, in der Nahrung befindliche Faktor Vitamin B_2 oder ein B_2 begleitender Stoff ist. B_2 heilt bei intakter Magensekretion die tropischen und perniciosa-ähnlichen Anaemien. Aber auch bei der Perniciosa wirkt B_2, doch nur nach Vorbehandlung mit normalem Magensaft. In der B Avitaminose bei Tauben wird die Zahl der roten Blutkörperchen von Abderhalden[24], Arkoing, Weil, Dufourt[25], Palmer und Hoffmann[26], Barlow[27], bei Ratten von Sure[28] und McCarrison[29] und bei Kaninchen von Down und Eddy[30] erniedrigt angegeben. Andererseits fanden Gaspari[31] und Soldani[32], ebenso Kodicek und Joachim[33] bei Vitamin B frei ernährten Ratten für das Blutbild normale Werte.

Neben Vitamin B_2 spielt auch das Glutathion als natürliches Redoxsystem biologisch eine große Rolle. Durch Glutathion-Zufuhr soll der Körper in den Stand gesetzt werden, die normalen Abwehrfunktionen wieder selbst zu über-

nehmen. Vitamin B_2 und Glutathion kommen zusammen in der Hefe reichlich vor. Wegen ihrer ähnlichen biologischen Wirkungen ist versucht worden, beide Stoffe im Verein zur therapeutischen Anwendung heranzuziehen. Auf Grund derartiger Erwägungen hat die Chemische Fabrik J. Blaes & Co., München, Vitamin B_2 und Glutathion zu einem Präparat vereinigt, das vorerst mit „G 2 B" bezeichnet worden ist.

Die biologische Wirkung von Vitamin B_2 und seiner verschiedenen Bestandteile ist von Stepp, Kühnau und Schröder[34] eingehend beschrieben worden. Ueber das Glutathion und seine Funktionen seien an dieser Stelle einige wichtige Einzelheiten angeführt.

Das Glutathion wurde 1921 von Hopkins[35] als Bestandteil lebender Zellen entdeckt. Es stellt ein Tripeptid dar bestehend aus den Aminosäuren Cystein, Glutaminsäure, Glykokoll und vermittelt die vor allem beim Aufbau und Abbau körpereigener und körperfremder Stoffe eine Rolle spielenden Oxydations- und Reduktionsprozesse im Zellstoffwechsel. Es wirkt fördernd auf den Gesamtstoffwechsel und führt zu einer Steigerung der hydrolytischen Glykogenspaltung in der Leber und der Wirkung des Insulins in den Muskeln. Im Blut des Diabetikers findet man eine Abnahme des Glutathiongehaltes, der nach Besserung durch Insulinbehandlung wieder zunimmt (Handovsky).[36] Nach dessen[37] Beobachtungen dient das Glutathion als Vermittler zwischen Stoffwechsel und Organfunktionen und besitzt eine dem Insulin ähnliche Wirkungsfähigkeit. Bei zahlreichen Versuchen fand Handovsky in Leber und Milz den höchsten Gehalt an Glutathion. Im Blut sind vor allem die roten Blutkörperchen glutathionhaltig. Wegen seines Gehaltes an Cystein, Glutaminsäure und Glykokoll besitzt das Glutathion die Fähigkeit, Gifte zu zerstören und zu eliminieren. Blausäure zum Beispiel wird durch Glutathion entgiftet (Voegtlin, Johnson, Dyer.[38] Ebenso günstig wirkt es bei Strychnin-, Zyankali-, Nikotin- und Morphiumvergiftung, während derer der Glutathiongehalt des Blutes abnimmt als Zeichen des Verbrauchs (Waelsch).[39]

Eine andere wichtige Rolle kommt dem Glutathion in der Abwehrtätigkeit des Organismus bei Infektionen zu.

Gabbe[40] konnte nachweisen, daß bei Sepsis der Glutathionsspiegel sehr vermindert und eine erfolgreiche Abwehr für den Organismus deshalb nicht mehr möglich ist. Hopkins, Voegtlin und Keeser[41] sprechen dem Glutathion

die Eigenschaft zu, den Stoffwechsel anzuregen und die Toxine der verschiedensten Erreger zu binden. Nach Ansicht von Deschwanden[42] wirkt die Zufuhr von Glutathion auch prophylaktisch gegen Infektionskrankheiten und kürzt ihre Dauer ab (Versuche in Schweizer Kasernen).

Als sehr wichtig ist noch anzuführen, daß durch Glutathion ein Schutz der mit der Nahrung zugeführten oder im Körper gebildeten Vitamine erreicht wird. Dieses konnten Bersin, Jusatz, Köster[43] auf Grund experimenteller Erfahrungen für das Vitamin C beweisen, denn bei Anwesenheit von Glutathion wird die durch Schwermetalle katalysierte Autooxydation der Ascorbinsäure verhindert.

B. Eigene Versuche.

1. Methodik.

Als sehr feiner Indikator der antibakteriellen Resistenz des Gesamtorganismus kann die Blutbakterizidie gelten. Zur Prüfung der normalen oder durch unspezifische Mittel beeinflußten Blutbakterizidie arbeiteten Wright[44] und seine Mitarbeiter Colebrook und Storer eine exakte quantitative Methode aus, mit der sich die staphylo- und streptokokkenfeindliche Kraft des Blutes messen läßt. Bei den früheren Verfahren wurde in Anlehnung an die Buchner'sche Methodik die bakterizide Fähigkeit der isolierten Blutflüssigkeit (Plasma oder Serum) untersucht, Wright dagegen benutzte das frisch entnommene, defibrinierte Gesamtblut. Diese Versuchsanordnung entspricht weitgehend den physiologischen Vorgängen im Organismus, wenn man von der Defibrinierung absieht. Mit dieser Methode, die zuletzt von Holsen[45] eingehend bezüglich ihrer technischen Einzelheiten beschrieben worden ist, stellte ich meine Untersuchungen zur Prüfung des bakteriziden Indexes an.

Die Bestimmung der Erythrozytenzahl erfolgte mittels der Zeiß-Thomaschen Zählkammer. Zur Feststellung des Hämoglobingehaltes diente das Hellige-Universal-Kolorimeter nach Autenrieth und Königsberger. Dieses ist ein sehr handlicher Apparat, mit dem man schnell und sicher ziemlich genaue Bestimmungen ausführen kann.

Sämtliche Versuche wurden an Kaninchen vorgenommen,

die besonders zur Bestimmung der keimfeindlichen Kraft des Blutes nach der Wrightschen Methode geeignet sind, da ihre Bakterizidie bei normalen Verhältnissen nur geringen Schwankungen unterliegt (Holsen[45], Meißner[46]). Die Tiere bekamen vier Wochen lang ein normales, aber im Autoklaven durch einstündiges Erhitzen bei 120 Grad vitaminarm gemachtes Futter. Auf diese Weise wurden die Tiere in einen gewissermaßen „erholungsbedürftigen" Zustand versetzt, und so war eine deutlichere Wirkung der zu erprobenden Mittel zu erwarten.

Geprüft wurden inbezug auf ihre biologischen Wirkungen Vitamin B_2 (Laktoflavin), Glutathion sowie das aus beiden Komponenten bestehende Präparat „G 2 B" der Chemischen Fabrik J. Blaes & Co., München.

Je 3 ccm des in Ampullen steril zur Injektion abgefüllten Laktoflavins ebenso auch des Glutathions wurden den Tieren am 28. Tag der Mangelfutterperiode an 3 aufeinander folgenden Tagen täglich einmal in die Ohrvene langsam eingespritzt. Das benutzte Glutathionspräparat enthielt im ccm 5—7 mgr Substanz. „G 2 B" injizierte ich intravenös in gleicher Weise wie auch subkutan in Dosen zu je 2 ccm. Die Kontrolltiere erhielten 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung injiziert, die in solch kleiner Menge keinen Reiz auf die blutbildenden Organe ausübt, wie von Seyderhelm und Grebe[47] festgestellt wurde.

2. Ergebnisse.

a) Einfluß des Mangelfutters.

Allgemein läßt sich folgendes erkennen.

In der Norm schwankten die Werte des bakteriziden Index zwischen 3,0 und 4,5, wie Tabelle 2 zeigt. Durch das Mangelfutter erfolgte eine durchschnittliche Herabsetzung des Index auf 1,6—1,8. Das Mangelfutter setzt also die Widerstandskraft herab, deshalb gingen wohl auch 6 Mangelfuttertiere im Verlauf meiner Versuche ein.

Der durchschnittliche Normalwert für die Erythrozytenzahl (Tab. 1) liegt bei 5,4 Mill. Nach Kleiberger und Carl[48] schwankt dieser für junge Kaninchen zwischen 5,0 und 5,4 Millionen.

Tabelle 1. Normalbestimmung.

Tier Nr.	Erythrozytenzahl Mill.	Hämoglobin %	Färbeindex
31	4,62	85,1	1,85
32	5,50	76,4	1,38
34	5,70	91,0	1,6
35	5,36	81,8	1,54
36	5,33	88,2	1,66
37	6,26	85,9	1,38
39	5,33	82,4	1,55
40	4,96	81,1	1,65
44	6,10	81,7	1,34
45	4,62	80,5	1,77
47	6,17	81,7	1,34
48	5,06	82,4	1,64
49	5,56	74,7	1,36
51	5,53	85,9	1,56
52	5,66	78,2	1,38
53	5,89	88,8	1,5
54	5,46	85,9	1,58
56	5,09	75,3	1,54
57	5,37	83,2	1,59
59	5,47	83,5	1,54
62	5,21	79,4	1,53
63	5,08	90,0	1,8
64	5,92	83,5	1,41
65	5,30	82,4	1,55
Durchschnitt	5,40	83,1	1,50

Als normaler Hämoglobingehalt hat sich 83,1% ergeben. Aus der Höhe des Färbeindexes (normal: 1,5, Tab. 1) erkennt man, daß die Erythrozyten bei Kaninchen sehr reich an Hämoglobin sind.

Durch das Mangelfutter wird eine mehr oder minder starke Anaemie hervorgerufen, die zu einem Sinken der roten Blutkörperchenzahl um etwa 1 Million und des Hämoglobingehaltes von 83,1% auf 69,8% im Durchschnitt führt, doch steigt der Färbeindex an, was auf eine hyperchrome Form der Anaemie hindeutet. Vergleiche Tab. 1 mit Tab. 4, 6, 8, 9).

Eine Schwächung des Gesamtorganismus durch das Mangelfutter läßt sich auch aus den Gewichtsdiagrammen (Tab. 10, 11) erkennen, denn es zeigt sich während dieser Periode trotz wechselndem An- und Abstiegs eine fallende Tendenz der Gewichte.

b) Einfluß des Laktoflavins.

Im einzelnen hat sich nach intravenöser Einverleibung von Laktoflavin folgendes ergeben. (Siehe Tab. 3 und 4).

Der bakterizide Index erfährt nur eine sehr geringe Steigerung im Verhältnis zu den Kontrollen, sodaß man dem Vitamin B_2 keinen stärkeren Einfluß auf die keimfeindliche Kraft des Blutes zusprechen kann.

Bakterizider Index.

Tabelle 2. Normalbestimmung.

Tier Nr.	
1	4,7
2	3,1
3	3,8
4	3,6
5	4,5
Durchschnitt	3,94

Tabelle 3. Laktoflavin.

Tier Nr.	1. Best.	2. Best.
70	2,4	2,1
71	2,1	2,5
72	1,8	1,9
73	2,2	2,5
74	2,0	2,2
75	1,3	1,8
76	1,1	1,7
	1,86	2,1

Unterschied: + 0,24

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des Präparates.

Tabelle 4. Laktoflavin.

Tier Nr.	Erythrozytenzahl 1. Best. Mill.	Erythrozytenzahl 2. Best. Mill.	Hämoglobin 1. Best. %	Hämoglobin 2. Best. %	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
70	4,66	4,86	77,0	83,0	1,67	1,73
71	5,12	5,69	79,4	83,5	1,55	1,5
72	4,01	4,16	63,0	67,2	1,57	1,64
73	4,71	5,63	69,4	77,6	1,47	1,38
74	4,77	5,81	83,5	87,9	1,77	1,51
75	4,67	5,45	78,2	84,7	1,7	1,56
76	4,02	4,47	65,0	77,1	1,6	1,75
Durchschnitt	4,56	5,15	73,2	80,0	1,62	1,58

Kontrolle.

Tier Nr.	Erythrozytenzahl 1. Best. Mill.	Erythrozytenzahl 2. Best. Mill.	Hämoglobin 1. Best. %	Hämoglobin 2. Best. %
77	3,99	4,28	64,2	65,3
78	4,75	4,45	73,0	70,6
79	5,12	4,90	70,6	67,7
	4,62	4,54	69,3	67,9

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des Präparates.

Wie schon erwähnt, haben Pfannenstiel[10] und seine Mitarbeiter nach Zufuhr von Hefe und Hefepräparaten, die ja reich an Vitamin B_2 sind, keinen bemerkenswerten Anstieg des bakteriziden Index gesehen.

Dagegen übt das Vitamin B_2 einen günstigen Einfluß auf die Hämatopoese aus, indem die Zahl der roten Blutkörperchen wieder ansteigt, während bei den Kontrollen noch ein geringer Abfall auftritt. Auch der Hämoglobingehalt wird erhöht. Am Färbeindex läßt sich eine wenn auch nur geringe Tendenz zur Rückkehr zur Norm feststellen.

c) Einfluß des Glutathions.

Ueber die Wirkung des Glutathion geben Tabelle 5 und 6 Auskunft.

Eine sehr erhebliche Steigerung des bakteriziden Index erfolgt nicht, sie ist aber höher als nach Vitamin B_2-Gaben. Vielleicht läßt sich nach noch größerer Dosierung eine höhere Steigerung erzielen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt nehmen zu, wenn auch nicht in dem Maße wie nach B_2-Zufuhr. Der Färbeindex zeigt wenig das Bestreben zur Normalisierung. Immerhin ist aber auch durch Glutathion eine Beeinflussung der Anaemie anzunehmen.

Bakterizider Index.

Tabelle 5. **Glutathion.**

Tier Nr.	1. Best.	2. Best.
80	1,1	1,8
81	1,8	2,7
82	1,6	2,0
83	1,6	2,2
84	3,2	3,6
85	1,2	1,8
86	2,3	2,9
Durchschnitt	1,83	2,42

Unterschied: + 0,59

Kontrolle.

Tier Nr.	1. Best.	2. Best.
77	1,7	1,8
78	2,8	2,5
79	1,4	1,3
	1,96	1,86

Unterschied: — 0,10

Tabelle 6. **Glutathion.**

Tier Nr.	Erythrozytenzahl 1. Best. Mill.	Erythrozytenzahl 2. Best. Mill.	Hämoglobin 1. Best. %	Hämoglobin 2. Best. %	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
80	4,05	5,26	81,2	79,4	2,03	1,52
81	4,66	4,95	69,4	71,2	1,5	1,45
82	4,54	4,29	68,8	68,3	1,53	1,62
83	4,32	4,52	68,3	71,8	1,6	1,59
84	4,43	4,62	68,8	70,6	1,56	1,53
85	4,22	5,01	72,1	78,1	1,71	1,56
86	4,10	4,82	60,3	70,2	1,47	1,46
Durchschnitt	4,31	4,78	69,8	72,6	1,63	1,53

Kontrolle.

Tier Nr.	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
77	1,64	1,52
78	1,55	1,62
79	1,38	1,38
	1,59	1,61

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des Präparates.

d) Einfluß des Präparates „G 2 B".

Aus den vorhergehenden Ergebnissen kann man folgern, daß die Wirkungen des Laktoflavins und des Glutathions in gleicher Richtung verlaufen.

Das Kombinationspräparat wird nach Angabe des Herstellers aus frischer Hefe gewonnen und stellt eine hellgelbe Flüssigkeit dar. Es ist in Bezug auf Trockensubstanz eine 5%ige Lösung und enthält außer Laktoflavin und Glutathion noch Aminosäuren, die aber soweit abgebaut sind, daß bei der Injektion keine Schockwirkung mehr auftreten kann. Die Wirkung dieses Präparates wurde an 24 Kaninchen untersucht, die dieselbe Mangelfutterperiode durchzumachen hatten wie die B_2 und Glutathiontiere.

Die „G 2 B"-Injektion bewirkte sowohl subkutan wie besonders intravenös eine leichte aber regelmäßige Steigerung des bakteriziden Index (Tab. 7).

Durch „G 2 B" wird auch die Hämatopoese in günstigem Sinne beeinflußt (Tab 8 und 9). Nach intravenöser Gabe kommt es sogar zu einer beträchtlichen Steigerung sowohl des Hämoglobingehaltes wie der Erythrozyten gemessen am Färbeindex.

Hinsichtlich des Gewichts waren natürlich keine großen Unterschiede zu erwarten, da die Zufuhr des Präparates sich nur über einen Zeitraum von 3 Tagen erstreckte.

Bakterizider Index.

Tabelle 7.

G 2 B, subkutan			**Na Cl, subkutan** (Kontrl.)		
Tier Nr.	1. Best.	2. Best.	Tier Nr.	1. Best.	2. Best.
31	1,8	1,6	52	1,6	1,4
32	1,6	2,1	53	1,8	1,7
34	1,9	2,6	54	2,4	2,7
40	2,5	2,8	59	1,5	1,2
44	1,7	2,2		1,82	1,75
45	1,2	1,9	Unterschied: — 0,07		
47	1,4	1,8			
51	1,3	2,4			
Durchschnitt	1,67	2,17	Unterschied: — 0,50		

G 2 B, intravenös.			**Na Cl, intravenös** (Kontrl.)		
Tier Nr.	1. Best.	2. Best.	Tier Nr.	1. Best.	2. Best.
35	2,2	2,7	62	1,5	1,4
36	1,5	2,4	63	1,7	1,8
37	1,4	2,2	64	1,7	1,5
39	1,1	2,3	65	1,0	1,1
48	1,7	2,6		1,5	1,45
49	2,0	2,5	Unterschied: — 0,05		
56	1,2	1,8			
57	2,8	3,4			
	1,74	2,48	Unterschied: + 0,74		

Tabelle 8.

G 2 B, subkutan.

Tier Nr.	Erythrozytenzahl 1. Best. Mill.	Erythrozytenzahl 2. Best. Mill.	Hämaglobin 1. Best. %	Hämaglobin 2. Best. %
31	4,75	4,84	72,0	81,5
32	4,60	5,14	67,4	73,9
34	4,78	5,58	87,0	92,2
40	4,18	4,73	78,5	80,4
44	4,31	4,38	60,6	79,2
45	3,86	4,09	71,2	79,2
47	4,25	5,80	59,4	78,3
51	4,41	4,77	71,8	81,5
Durchschnitt	4,42	4,92	70,9	79,7

Na Cl, subkutan (Kontrol.)

Tier Nr.	1. Best. Mill.	2. Best. Mill.	1. Best. %	2. Best. %
52	4,54	4,46	67,0	66,8
53	4,73	4,87	81,0	81,5
54	4,13	4,02	73,5	72,4
59	4,33	4,24	70,2	70,6
	4,43	4,39	72,9	72,8

G 2 B, subk.

Tier Nr.	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
31	1,53	1,7
32	1,45	1,45
34	1,85	1,67
40	1,9	1,71
44	1,4	1,65
45	1,87	1,98
47	1,67	1,35
51	1,63	1,73
	1,66	1,78

Na Cl, subk. (Kontrol.)

Tier Nr.	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
52	1,5	1,52
53	1,72	1,7
54	1,8	1,81
59	1,63	1,67
	1,66	1,67

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des Präparates.

Tabelle 9.

G 2 B, intravenös.

Tier Nr.	Erythrozytenzahl 1. Best. Mill.	Erythrozytenzahl 2. Best. Mill.	Hämoglobin 1. Best. %	Hämoglobin 2. Best. %
35	3,91	5,12	67,6	82,4
36	4,51	5,17	69,4	85,4
37	4,70	5,55	71,2	84,2
39	4,11	5,27	71,8	79,4
48	4,39	4,81	61,2	80,0
49	3,87	5,28	54,7	68,3
56	4,07	4,99	64,7	77,2
57	4,16	5,27	75,9	86,5
Durchschnitt	4,21	5,18	67,0	80,5

Na Cl, intravenös (Kontrol.)

Tier Nr.	1. Best. Mill.	2. Best. Mill.	1. Best. %	2. Best. %
62	4,56	4,17	69,4	62,4
63	4,73	4,50	70,6	71,2
64	4.53	4,67	77,0	74,2
65	4,46	4,97	57,7	63,6
	4,57	4,58	68,7	67,8

G 2 B. intrav.

Tier Nr.	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
35	1,73	1,61
36	1,54	1,67
37	1,51	1,53
39	1,75	1,53
48	1,42	1,66
49	1,44	1,31
56	1,62	1,57
57	1,59	1,66
	1,61	1,57

Na Cl, intrav. (Kontrol.)

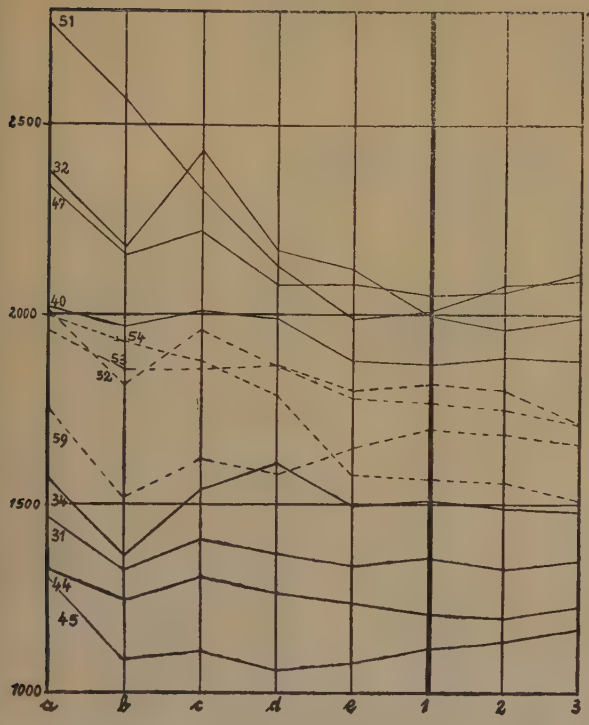
Tier Nr.	Färbeindex 1. Best.	Färbeindex 2. Best.
62	1,55	1,52
63	1,5	1,58
64	1,71	1,61
65	1,3	1,3
	1,51	1,50

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des Präparates.

Die Diagramme in Tabelle 10 und 11 stellen kurvenmäßig die Gewichtsveränderungen im Verlauf des ganzen Versuches dar.

Nach der Injektion von „G 2 B“ erfolgte durchweg eine Unterbrechung des Absinkens bis zu einer wenn auch nur leichten Steigerung an den weiteren Tagen. Besonders deutlich ist dieses am Verlauf der Gewichtskurve des Tieres 51 zu sehen. Aber auch die Kontrolltiere reagieren zunächst mit einer gewissen Unterbrechung des Gewichtsabfalls. Bemerkenswert ist der starke Gewichtssturz der Tiere 63 und 64,

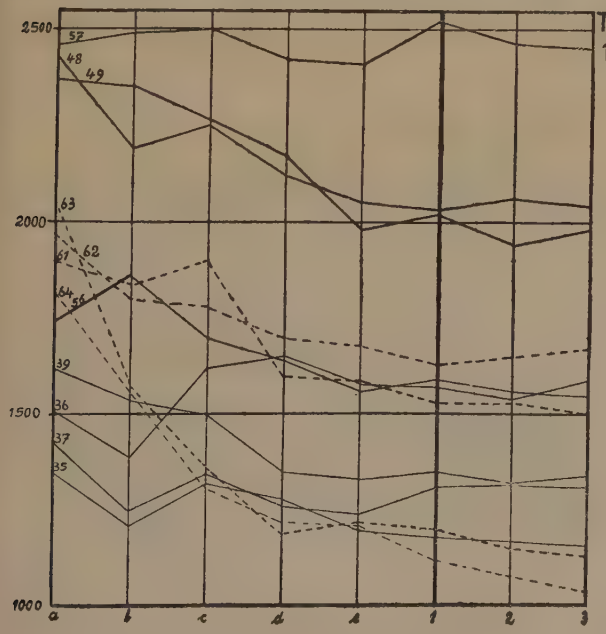
Gewichts-Diagramme



Tab. 10 „G 2 B“, subkutan

Gewicht
a = zu Beginn
b = nach 8 Tagen Mangelfutter
c = „ 14 „ „
d = „ 21 „ „
e = „ 28 „ „

1 = nach 1. Tag „G 2 B“
2 = „ 2. „ „
3 = „ 3. „ „



Tab. 11 „G 2 B“, intravenös

Der besseren Uebersicht und des besseren Vergleichs wegen sind in Tabelle 12 die durchschnittlichen Ergebnisse nochmals zusammengefaßt worden.

Tabelle 12. Übersicht.
Durchschnittliche Werte.

	Erythrozyten			Hämoglobin		
	1. Best. Mill.	2. Best. Mill.		1. Best. %	2. Best. %	
Laktoflavin	4,56	5,15	(+ 0,59)	73,2	80,0	(+ 7,0)
Glutathion	4,31	4,78	(+ 0,47)	69,8	72,6	(+ 2,8)
G 2 B, subk.	4,42	4,92	(+ 0,50)	70,9	79,7	(+ 9,7)
G 2 B, intrav.	4,21	5,18	(+ 0,97)	67,0	80,5	(+ 13,5)
Kontrollen	4,54	4,50	(− 0,04)	70,3	69,5	(− 0,8)
Erythrozyten, normal: 5,40 Mill.				Hämoglobin, normal: 83,1 %		

	Färbeindex			Bakterizider Index		
	1. Best.	2. Best.		1. Best.	2. Best.	
Laktoflavin	1,62	1,58	(− 0,04)	1,86	2,1	(+ 0,24)
Glutathion	1,63	1,53	(− 1,0)	1,83	2,42	(+ 0,59)
G 2 B, subk.	1,66	1,78	(+ 0,12)	1,67	2,17	(+ 0,50)
B 2 B, intrav.	1,61	1,57	(− 0,04)	1,74	2,48	(+ 0,74)
Kontrollen	1,58	1,59	(+ 0,01)	1,76	1,68	(− 0,08)
Färbeindex, normal: 1,50				Bakterizider Index, normal: 3,94		

1. Bestimmung am 28. Tag der Mangelfutterperiode.
2. Bestimmung nach Gabe des betreffenden Präparates.

C. Zusammenfassung.

1. Durch Erhitzen vitaminarm gemachtes Mangelfutter erzeugt bei Kaninchen eine Anaemie hyperchromer Form.

2. Durch Vitamin B_2 in Form von Laktoflavin wie durch Glutathion läßt sich diese Anaemie bessern, „G 2 B“ übt sowohl bei subkutaner wie besonders bei intravenöser Einverleibung einen noch günstigeren therapeutischen Einfluß auf die Anaemie aus. Gleichzeitig erfolgt eine Gewichtszunahme der Versuchstiere.

3. Die durch das Mangelfutter stark herabgesunkene Blutbakterizidie wird durch Laktoflavin kaum durch Glutathion etwas erhöht. „G 2 B“ vermag die Blutbakterizidie wohl auf Grund seines Glutathiongehaltes ebenfalls zu erhöhen.

Literaturangabe.

1. Pfannenstiel: Wiss. Wo. z. Frkft/M., 2—9. 11. (1934) 64.
2. Werkmann: J. inf. Dis. 32 (1933) 247.
3. Pfannenstiel und Scharlau: Z. exper. Med. 71 (1930) 465.
4. Lauber: Bruns Beitr. z. klin. Chir. 158 (1933).
5. McCluny and Winters: J. inf. Dis. 51 (1932) 475.
6. Jusatz: Z. f. Imm. Forsch. 88 (1936) 516.
7. Stepp und Schröder: Klin. Wschr. (1935) S. 147.
8. Oelrich: Z. f. Hyg. 117 (1935) 5.
9. Schröder: Klin. Wschr. 14 (1935) 484.
10. Pfannenstiel: D. Med. Welt (1937) 3.
11. Lauber: D. Med. Welt (1937) 13.
12. de Ruyter et Schoot: Act. brev. neederlandic. (1933) 364.
13. Rossi: Z. f. Vit. Forsch. (1933) 2, 206.
14. Kößler, Maurer, Loughlin: J. amer. Med. Assoc. (1926).
15. Brinkmann: Z. f. Kinderhlk. (1921) S. 158.
16. Mettier and Chew: J. exper. Med. 55 (1932) 971.
17. Fraenkel: Münch. Med. Wschr. (1906) S. 2185.
18. Findlay: zit. n. Aschenheim, D. Med. Wschr. (1920) 323.
19. Kleinschmidt: Lehrb. d. Kinderhlk. (1920) 18, 167.
20. v. Pfaundler: Feer, Lehrb. d. Kinderhlk. S. 180.
21. Hauss: Z. f. Vit. Forsch. 1 (1932) 37.
22. Guha u. Mopson: zit. n. Stepp, Kühnau, Schröder, D. Vitamine, S. 58.
23. Strauß und Castle: Lancet. 2 (1932) 111.
24. Abderhalden: C. R. Soc. Biol. (1932) 86, 1175.
25. Weil, Arkoing, Dufourt: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1922) 118.
26. Palmer und Hoffmann: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1922) 118.
27. Barlow: Amer. J. Physiol. 93 (1930) 16.
28. Sure: J. biol. Chem. (1929) 82.
29. McCarrison: zit. n. Browning, The Vitamins, 1931.
30. Down and Eddy: Amer. J. of Physiol. (1924) 58.
31. Gasperi: zit. n. Browning, The Vitamins, 1931.
32. Soldani: Clin. Vet. 52 (1929) 80.
33. Kodizek und Joachim: Z. f. Vit. Forsch. 4 (1935) 254.

34. Stepp, Kühnau, Schröder: Die Vitamine.
35. Hopkins: J. biol. Chemistry 84 (1929) 269.
36. Handovsky: Arch. f. exp. Path. 134 (1928) 339.
37. Handovsky: Klin. Wschr. (1930) 20.
38. Voegtlin, Johnson, Dyer: J. of Pharmakol. 27 (1926) 467.
39) Waelsch: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 156 (1930) 356.
40. Gabbe: Klin. Wschr. 8 (1929) 2077.
41. Hopkins, Voegtlin, Keeser: zit. n. Deschwanden, Schweiz. Med. Wschr. (1934) 30.
42. Deschwanden: Schweiz. Med. Wschr. (1934) 30.
43. Bersin, Jusatz, Köster: Klin. Wschr. (1935) S. 1419.
44. Wright, Colebrook, Storer: Lancet (1923) 24.
45. Holsen: Z. f. Vit. Forsch. 1 (1932) 3.
46. Meißner: Zbl. Bakt. 1. Orig. 106 (1928) 210.
47. Seyderhelm und Grebe: Vitamine u. Blut (1935) S. 16.
48. Kleiberger u. Carl: zit. n. Rossi, Z. f. Vit. Forsch. 2 (1933) 206.

Lebenslauf.

Am 25. April 1912 wurde ich, Reinhard Hövermann, als Sohn des Pastors Hermann Hövermann und seiner Ehefrau Käthe geb. Bernin in King-Williams-Town (Südafrikanische Union) geboren. Nach Besuch des Johanneums in Lüneburg, des Alten Gymnasiums in Bremen und des Kaiser-Wilhelms-Gymnasium in Hannover machte ich auf letzterem meine Reifeprüfung Ostern 33. Darauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an den Universitäten zu Marburg und Jena, unterbrochen von einem halben Jahr Arbeitsdienst im Sommer 35. Zu Beginn des W.S. 34/35 bestand ich in Marburg das zahnärztliche Vorexamen und zu Beginn des S.S. 37 das Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

In Jena: Benoit, Harms, Hesse, Labes, Sturm, Weyrauch.

In Marburg: Baars, Baumann, Baur †, Dabelow, Dittler, Elbrecht, Fliege, Göppert, Grüneisen, Jakobshagen, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Pfannenstiel, v.Reckow, Ruete, Seidel †, Strecker, Versé.

Zum Schluß meiner Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. W. Pfannenstiel für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank aus.